

KLINISK VEJLEDNING
DCCG.DK
PATOLOGI

Undersøgelse af lokalresektater med karcinom
Version 3



DOKUMENTHISTORIK

VERSION

Version	Dato	Ændringer	Ansvarlig
2.1	1.1.2017	Nyt dokument	Peter Ingeholm
3.0	1.4.2020	Ændring af layout	Peter Ingeholm Rikke Hjarnø Hagemann- Madsen Mette Bak Nielsen Tine Plato Kuhlmann

REVISION

Planlagt revision: 1.4.2022

1. ANBEFALINGER

- Diagnosticering af et uventet fund af karcinom i en lokalresektion af en polyp (polypektomi, mukosektomi, TEM/TEO/TAMIS eller diverse typer af piecemeal resektion), bør vurderes af to speciallæger med ekspertise i kolorektalcancer patologi.
- Diagnosekodning skal ske i henhold til de nationale anbefalinger.

2. INTRODUKTION

Lokalresektion af kolorektalcancer kan være indiceret som intenderet kurativ behandling ved tidlig kolorektalcancer (pT1 tumor) eller ved palliativ behandling hos patienter, som ikke kan eller skal gennemgå tarmresektion. Oftest er problemstillingen dog uventet fund af karcinom i en polyp, som er fjernet i forbindelse med en endoskopisk procedure.

Den patoanatomiske undersøgelse af disse lokalresektater spiller en rolle i forhold til planlægningen af efterbehandlingen, hvor det helt centrale spørgsmål er, hvorvidt der er indikation for supplerende tarmresektion eller for klinisk kontrol. Diagnosen er ofte svær, hvor invasion i submucosa skal skelnes sikkert fra displaceret epitel (pseudoinvasion). Derfor har man i det Britiske tarmkræftscreeningsprogram gjort det obligatorisk, at alle endoskopiske lokalresektater med karcinom bedømmes af to speciallæger i patologisk anatomi og cytologi (1). Dette understøttes i en artikel af Backes et al (2), hvor man ved revision af 128 stilkede polypper med adenokarcinom, ikke kunne bekræfte den primære diagnose i 19 tilfælde (15%). Udfordringen er skelnen mellem pseudoinvasion (displaceret epitel) og invasion, samt afgrænsningen mellem adenokarcinom og high grade intraepitelial neoplasi. Det er besluttet i DCCG.dk's patologiarbejdsgruppe at indføre tilsvarende krav, som er gældende i Det Britiske Tarmkræftscreeningsprogram (National Bowel Cancer Screening Programme (NBCSP)), at tilfælde med uventet fund af karcinom i polyp efter polypektomi, mukosektomi eller piecemeal resektion, skal vurderes af to speciallæger med ekspertise i kolorektalcancer patologi før endelig svargodkendelse. Dette bør dokumenteres i patologisvaret og SNOMED-kodes med P-koden P30842 (intern præparatkonsultation ved speciallæger).

3. VEJLEDNING

REKVIRERING, FIKSERING OG KLARGØRING TIL FIKSERING

En forudsætning for patoanatomisk diagnostik af høj kvalitet af lokalresektater, er korrekt rekvirering af prøven. Man skal fremsende hver polyp i hver sin prøvecontainer, det vil sige, at man ikke må fremsende flere polypper i samme bøtte. Der skal foreligge en rekvisition med relevante kliniske data om hver polyp. Følgende informationer bør fremgå af de kliniske oplysninger på rekvisitionen for hvert materiale/polyp:

- Polyppens lokalisering med angivelse af tarmafsnittet *
OBS! Angivelse af et cm mål fra anokutane overgang er ikke gyldig information.
- Polyppens udseende: Stilket, bredbaset eller non-polypoid
- Polyppens størrelse målt i mm ved endoskopien
- Den anvendte endoskopiprocedure
- Om polyppen er fjernet i sin helhed eller ej*
- Om alt polypvæv er fremsendt til undersøgelse*

* Fremgår disse informationer ikke af rekvisitionen, bør dette dokumenteres med P-koden for utilstrækkelige kliniske oplysninger (ÆYYY70)

Hvis der er fremsendt flere polypper i en container, bør dette dokumenteres med P-koden for flere materialer fremsendt i samme prøvebeholder (M09027).

UDSKÆRING AF LOKALRESEKTATER/POLYPPER

Udskæring af lokalresektater og polypper sker i henhold til lokale instrukser og praksis. Hele polyppens mål i mm i tre dimensioner bør noteres i den makroskopiske beskrivelse. Stilkede polypper bør skæres på langs og vinkelret på den profunde resektionsflade. Bredbaserede polypper bør skæres vinkelret i forhold til den profunde resektionsflade. Alt væv indstøbes til mikroskopi. Der er ingen grund til at tusche resektionsfladen, på nær i TEM præparater m.fl.. Polypperne skal skæres således at adenomets maksimale diameter er repræsenteret på glasset. Kan dette ikke lade sig gøre, anføres dette i makrobeskrivelsen. Adenomdiameteren måles primært på glasset, og hvis det ikke kan lade sig gøre, anvendes det makroskopiske mål (3, 4). Adenomdiameteren SNOMED-kodes. Kan adenomdiameteren ikke vurderes ved den makro- og mikroskopiske undersøgelse, må det noteres og SNOMED-kodes, at polyp-/adenomdiameteren ikke kan vurderes.

MIKROSKOPISK UNDERSØGELSE

Mikroskopi af lokalresektaterne adskiller sig ikke væsentligt i forhold til undersøgelsen af tarmresektaterne. Mikroskopiteksten bør være synoptisk, det vil sige standardiseret og overskueligt opstillet.

Følgende bør altid rapporteres:

- 1) Histologisk tumorklassifikation
- 2) Differentieringsgrad af de glandulære adenokarcinomer
- 3) Den invasive tumors diameter i mm og evt. adenomdiameteren (i mm)
- 4) Fund af lymfekarinvasjon
- 5) Fund af veneinvasion
- 6) Tumor budding
- 7) Behandlingsrespons efter neoadjuverende behandling
- 8) Tumors pT-kategori og level ved henholdsvis stilkede og bredbaserede pT1-karcinomer
- 9) Procedurens mikroradikalitet

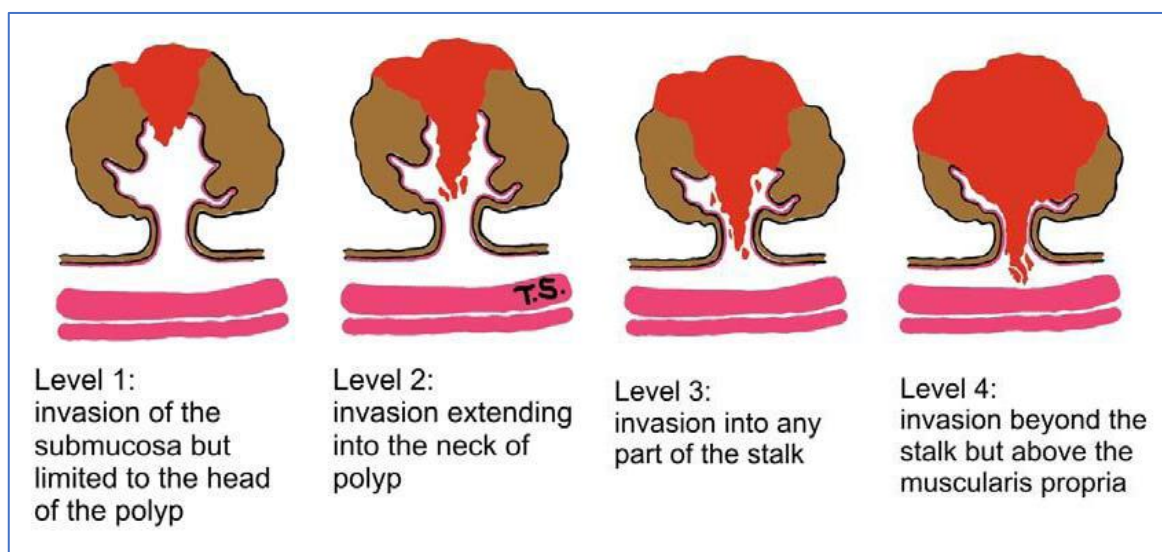
Gennemgang af de enkelte punkter:

1) Tumorer klassificeres histologisk jvf. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (3). Betegnelsen "adenokarcinom i polyp" anvendes ikke.

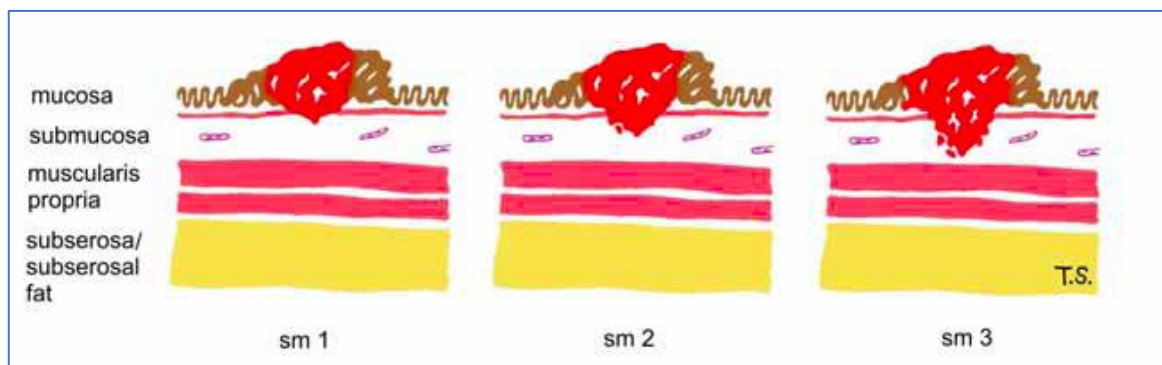
2) Ifølge European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis (4), skal man angive lav differentieringsgrad, hvis tumoren indeholder en sådan komponent, uanset om den er dominerende eller ej, idet lav differentieringsgrad øger risikoen for lymfeknudemetastasing (5). En lavt differentieret komponent skal ikke forveksles med tumor budding, som vurderes i tumors invasive front i glandulære adenokarcinomer. I de Europæiske retningslinjer angives en standard, i forhold til hvor hyppigt man maksimalt må diagnosticere lav differentieringsgrad, på 20 procent.

3) Den maksimale tumordiameter i mm angives i forhold til den invasive tumorkomponent. Adenomdiameteren kan også angives og registreres.

- 4) Lymfekarinvasjon defineres som forekomst af tumorceller i et endotelbeklædt hulrum, som enten indeholder ingen eller få røde blodlegemer. Lymfekarinvasjon kan være vanskelig at skelne fra retraktionsartefakter i vævet, som følge af fiksering. Lymfekarinvasjon identificeres primært ved almindelig HE. I tvivlstilfælde kan man anvende immunhistokemisk farvning for D2-40, som påviser endotelcellerne i lymfekar. Anvendelse af D2-40 øger frekvensen af påvist lymfekarinvasjon ved pT1-tumorer (6). Rutinemæssig anvendelse af D2-40 anbefales ikke.
- 5) Veneinvasjon defineres som forekomst af tumorvæv i et endotelklædt hulrum, som enten indeholder røde blodlegemer eller omgives af et lag af glatte muskelceller. Veneinvasjon identificeres primært ved almindelig HE, men kan bekræftes ved immunhistokemisk undersøgelse, hvor man enten kan påvise endotelceller, med f.eks. ERG, eller glatte muskelceller i venevæggen, og/eller specialfarvning for elastin.
- 6) Tumorbudding skal vurderes ved de glandulære adenokarcinomer. Der henvises til vejledningen om tumorbudding på www.dccg.dk. Tumor budding skal rapporteres i forhold til det 3-delte graderingssystem (lav, intermediær eller høj densitet af budding) og med angivelse af det talte antal buds.
- 7) Er der foretaget lokalresektion af en tumor efter præoperativ kemostråleterapi, skal tumorregressionsgraden bedømmes. Dette er typisk kun relevant i TEM resektater. Der henvises til retningslinjen "Mikroskopisk undersøgelse af kolorektalcancer resektater" med henblik på definitionen af tumorregression.
- 8) Det gælder for lokalresektater, som det gør for resektater, at man skal foretage pTNM-klassifikation af tumoren. Ved lokalresektater er det kun pT-kategorien, som kan bestemmes. Der henvises til retningslinjen om TNM tumorklassifikation for en nærmere gennemgang af emnet. pT1 tumorer skal tumors dybeste vækst i submucosa (tumors level) angives, hvis det er muligt. De stilkede tumorer skal inddeles am. Haggitt (figur 1) i level 1, level 2, level 3 og level 4 (7) og de bredbaserede skal stadiet inddeles am. Kikuchi (Figur 2) i sm1, sm2 og sm3 (8). Det er ikke altid muligt at stadiet inddele pT1 tumorerne. Således kræves det ved polypoide læsioner, at hele stilken og den tilstødende del af submucosa er medtaget i præparatet. Tilsvarende kræves det, at hele submucosa er repræsenteret i præparaterne med de bredbaserede polyper. Hvis man ikke kan angive level præcist, må man anføre dette i patologibeskrivelsen.



Figur 1 Substaging af polypoide pT1 tumorer am. Haggitt (fra: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. ; 2010)

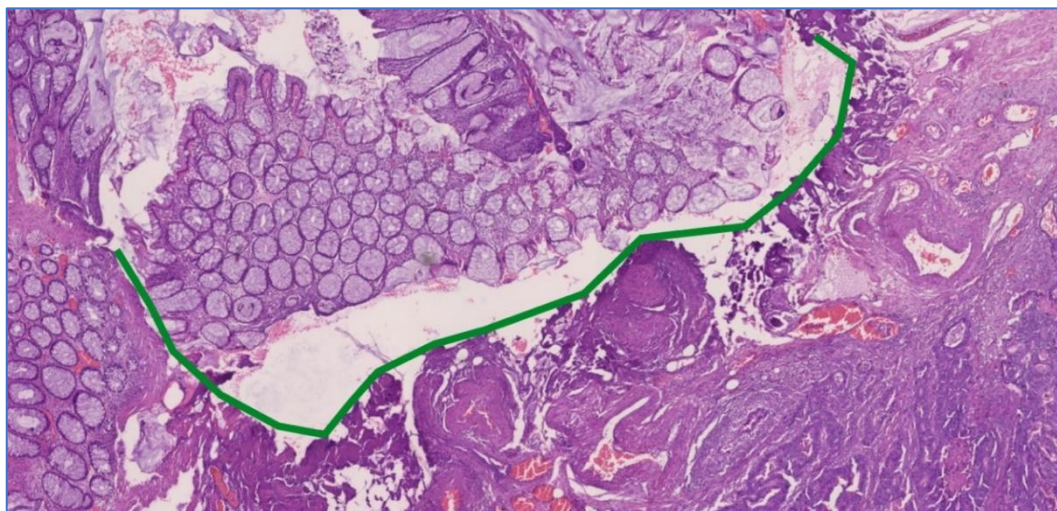


Figur 2 Substaging af non-polypoide pT1 tumorer am. Kikuchi (fra: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. ; 2010)

9) I lokalresektater med karcinom, skal mikroradikaliteten i forhold til den profunde resektionsflade bestemmes. I TEM resektater, skal mikroradikaliteten i forhold til sideresektionsranden også vurderes. I piecemeal resektater KAN mikroradikaliteten IKKE VURDERES – man kan derfor ikke kode for både piecemeal resektat (P30628, P3062V, P3062Y eller P3062Z) og for enten mikroradikal eller ikke-mikroradikal resektion.

Mange lokalresektioner udføres med varm slynge, som medfører dannelsen af en zone med diatermi-forandringer, som kan være flere mm tyk, svarende til resektionsfladen. Der opstår en række artefakter i resektionsfladen, som påvirker vurderingen af forholdene ved resektionsfladen, betinget af, at de forskellige vævskomponenter reagerer forskelligt på varmen. Karrene skrumper ikke så meget som det omgivende væv, hvilket gør, at karrene står frem i forhold til det omgivende væv, som i højere grad er trukket op i polypens stilk. Diatermizonen er også sprød, hvilket kan medføre en fragmentering af resektionsfladen ved dissektionen og skæring i mikrotomen. Alt dette gør, at man skal være omhyggelig med ikke at overrapportere manglende mikroradikalitet på grund af for lille afstand mellem den dybest liggende tumorcelle og resektionsfladen. I det Britiske Tarmkræftscreeningsprogram (<http://www.virtualpathology.leeds.ac.uk>) er det fastsat, at man anvender diatermizonens ydre/profunde grænseflade til at definere resektionsfladen (Se figur 3). Man kan bestemme denne, ved at tegne en linje langs den ydre afgrænsning af zonen, fra lamina muscularis mucosae i den ene side af zonen, til lamina muscularis mucosae i den modsatte side. Man skal lade linjen følge bundfladen og undgå de artificielle sprækker i vævet.

Figur 3 Identifikation af profunde resektionsflade svarende til diatermipåvirket resektionsflade



Hvis der er tumurvæv i resektionsfladen (afstand = 0 mm) eller hvis afstanden fra den dybest liggende tumorcelle til fladen er ≤ 1 mm, er lokalresektion ikke mikroradikal (1, 9). Tilsvarende gælder for mikroradikalitet i forhold til sideresektionsranden. Ved piecemeal resektater kan mikroradikaliteten, som nævnt ovenfor, ikke vurderes.

SVARAFGIVELSE

Svarafgivelsen bør være synoptisk og omfatte udsagn om følgende parametre:

- Tumors lokalisation
- Tumors histologi, differentieringsgrad af de glandulære adenokarcinomer og MMR status
- Tumors diameter i mm og evt. adenomdiameter (i mm)
- Forekomst eller ej af lymfekarinvasjon
- Forekomst eller ej af veneinvasion og dybeste forekomst af veneinvasion (submukøst/muskularis propria/ekstramural)
- Antal tumor buds og tumor budding densitet ved glandulære adenokarcinomer
- Tumor regressionsgrad efter præoperativ neoadjuvant onkologisk behandling (ved TEM/TEO/TAMIS)
- Afstand i mm til den profunde resektionsflade
- Afstand i mm til den laterale resektionsrand (ved TEM/TEO/TAMIS).
- Mikroradikaliteten af den endoskopiske procedure.

Ved besvarelsen kan man anvende kolorektalskemaet i patologisystemet fra CGI.

DIAGNOSEKODNING

Lokalresektater med karcinom skal kodes i henhold til nationale anbefalinger. Kodevejledningen findes bl.a. på Patobanks hjemmeside: www.patobank.dk.

4. REFERENCER

1. Loughrey M, Bateman A, Shephed N, Quirke P. NHS Bowel Cancer Screening Programme: Guidance on reporting lesions 2ed: Public Health England; 2018.
2. Backes Y, Moons LM, Novelli MR, van Bergeijk JD, Groen JN, Seerden TC, et al. Diagnosis of T1 colorectal cancer in pedunculated polyps in daily clinical practice: a multicenter study. *Mod Pathol*. 2017;30(1):104-12.
3. WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours. 5th ed: World Health Organization; 2019 July 2019.
4. Segnan N, Patnick J, Karsa Lv, European Commission. Directorate-General for Health and Consumer Protection., International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1. ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2010. lx, 386 p. p.
5. Bosch S, Teerenstra S, de Wilt J, Cunningham C, Nagtegaal I. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013;45(10):827-41.
6. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013;45(10):827-34.

7. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89(2):328-36.
8. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(12):1286-95.
9. Loughrey M, Quirke P, Shepherd N. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. In: *Pathologists TRCo*, editor. 4 ed 2018.

5. FORFATTER

- Overlæge Peter Ingeholm, Afdeling for Patologi, Herlev Hospital
- Overlæge Rikke Hjarnø Hagemann-Madsen, Klinisk Patologi, Vejle Sygehus
- Overlæge Ph.d. Tine Plato Kuhlmann, Afdeling for Patologi, Herlev Hospital
- Afdelingslæge Ph.d. Mette Bak Nielsen, Patologisk Institut, Aarhus Universitetshospital

6. MONITORERING

STANDARDS OG INDIKATORER

- Anbefalingen vedrørende diagnosticering af karcinom i en polyp monitoreres af Dansk Kolorektalcancerdatabase (DTS) som en kvalitetsindikator (procesindikator). Den acceptable standard er mindst 90 procent og den ønskede standard er mindst 95 procent.